

## · 中药现代化论坛 ·

## 中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的商建

张倩<sup>1,2</sup>,金城<sup>1\*</sup>,肖小河<sup>1\*</sup>,武彦舒<sup>1,2</sup>,鄢丹<sup>1</sup>,尹蓉莉<sup>2\*</sup>

(1. 解放军302医院 解放军中药研究所,北京 100039; 2. 成都中医药大学 药学院,四川 成都 610075)

**摘要:** 中药注射剂是我国急诊常备中药制剂,临床疗效确切,但因成分复杂、生产条件要求苛刻、现行质量可控性差、临床使用不当等问题,不良反应时有发生,严重影响其应用与发展。在常规检查、多组分测定、化学指纹图谱的基础上,重点从生物活性检定的角度开展了中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的研究,建立“基于常规检查-化学分析-生物评价序贯检测的质量控制方法与模式”,以保证注射剂质量的稳定性与一致性,解决由药物质量因素引发的中药注射剂不良反应问题。

**关键词:** 中药注射剂; 不良反应; 质量波动; 早期预警

**中图分类号:** R285.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)03-0337-04

### Probe of early prediction methods for adverse drug reaction and quality fluctuation in Chinese materia medica injection

ZHANG Qian<sup>1,2</sup>, JIN Cheng<sup>1</sup>, XIAO Xiao-he<sup>1</sup>, WU Yan-shu<sup>1,2</sup>, YAN Dan<sup>1</sup>, YIN Rong-li<sup>2</sup>

(1. 302 Hospital of PLA and PLA Institute of Chinese Materia Medica, Beijing 100039, China; 2. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**Abstract:** Chinese materia medica injection (CMMI) is a particular modern preparation for the first-aid of common in China, which has definite and quick effect. However, the application and development of CMMI are also embarrassed by adverse drug reaction (ADR), the complex components, strict production conditions, imperfect quality standard, lacking in ways and means of quality control, improper application in clinic, and so on. Supported by the national fund correlated, the investigation of the early prediction on quality fluctuation and ADR by controlling the stability and consistency of quality has been explored, and some innovative thought and method have been proposed, so as to establish the mode of quality control based on the 'routine examination, chemical analysis, and biological assessment'. Then the safety and efficacy in CMMI might be guaranteed, furthermore, the CMMI might be getting sustainable development.

**Key words:** Chinese materia medica injection (CMMI); adverse drug reaction (ADR); quality fluctuation; early prediction

中药注射剂是我国所独有的一种现代中药制剂,它区别于传统给药途径,疗效确切,代表了中医药现代化的重要发展方向。从第一个中药注射剂创制至今已有近70年的历史,但由于其组成成分复杂、生产条件要求苛刻、现行质量可控性差、临床使用不当等问题,不良反应时有发生,导致其研究与应用均受到了不同程度的影响。本课题组从药物质量研究的视角出发,开展了中药注射剂生物活性检定的研究,提

出了从评价与控制中药注射剂质量稳定性与一致性的角度出发,建立“基于常规检查-化学分析-生物评价序贯检测的质量控制方法与模式”,以期对中药注射剂质量波动与不良反应提供早期预警。

#### 1 中药注射剂不良反应现状及影响因素<sup>[1-7]</sup>

世界卫生组织(WHO)对药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的定义是为了预防、诊断或治疗人的疾病、改善人的生理功能,而给以正常剂

\* 收稿日期:2008-10-08

基金项目:国家杰出青年科学基金项目(30625042);国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(06-07ZP58);“十一五”国家科技支撑计划重点项目(2006038076126)

作者简介:张倩(1981—),女,四川万源人,成都中医药大学博士在读,主要从事中药质量标准研究及质量评价。

Tel:(010)66933324 E-mail:sophiezhq@126.com

\* 通讯作者 肖小河 Tel:(010)66933322 E-mail:pharmacy302@126.com

金城 Tel:(010)66933324 E-mail:Pjincheng@126.com

量的药品所出现的任何有害且非预期的反应。2001 年以来,中药不良反应报告中涉及中药注射剂的占到了 70% 以上;2005 年 12 月,因葛根素注射剂可引起急性血管内溶血等相关安全性问题,原国家药品监督管理局发文暂停受理其已有国家标准注册申请;2006 年 6 月 1 日,因国家药品不良反应监测中心病例报告统计表明使用鱼腥草类 7 种注射剂后引起过敏性休克、全身过敏反应、胸闷、心悸、呼吸困难和重症药疹等严重不良反应,全国范围内暂停使用鱼腥草注射液等 7 种注射剂,使公众对中药注射剂安全性的关注达到了前所未有的高度。

中药注射剂临床不良反应主要表现为过敏、溶血、血细胞减少、胃肠道反应、发热等,其中过敏反应的出现最为广泛,约为 80%。本课题组通过综合分析相关文献,并结合研发、生产及临床实践工作,认为中药注射剂不良反应的发生主要可归结为药物因素、临床因素与患者因素等 3 方面,其中药物因素是影响其安全性和有效性最关键的方面。

药物因素的产生与中药注射剂的处方原料、质控技术、生产工艺等方面息息相关。就中药注射剂处方而言,复方制剂多、非药典法定品种多,且入药形式多,包括植物药、富含异种蛋白的动物药、难溶性的树脂类药与矿物药等,还有单体、鲜药材、提取物,也有蛋白质水解液等;就生产工艺而言,我国中药注射剂的制备工艺大约不到 10 类,水煎醇沉法就占到了 32.11%,新方法、新技术、新工艺的应用较少,普遍采用反复醇沉和活性炭处理等精制手段,难以满足如此众多中药注射剂品种的生产;就质量控制而言,作为我国独创的现代化中药新剂型,中药注射剂发展较晚,其质量控制技术基础还比较薄弱,一般多采用理化鉴定手段,缺乏符合中药注射剂特色的客观科学的质量评价手段与体系<sup>[8]</sup>。

## 2 中药注射剂相关政策与法规

针对中药注射剂发展现状,国家有关部门及制药企业都紧急采取了相关政策与法规给予引导与规范。2000 年 4 月,原国家药品监督管理局下发《关于加强中药注册管理有关事宜的通知》中规定:暂停中药注射剂的仿制审批;新药中药注射剂应固定药材产地,建立药材和制剂的指纹图谱标准;已批准生产中药注射剂的企业,应参照中药新药注射剂有关要求,提高质量标准。同年 8 月,下发《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》,进一步规定:中药注射剂在固定中药材品种、产地和采收期的前提下,需制定中药材、有效部位或中间体、注射剂的指纹图谱;并对各种

指纹图谱制定了详细的技术标准。如对中药材来源的规定:注射剂用中药材一般固定一个产地,若固定多个产地,需制定各产地中药材的指纹图谱。2002 年 12 月 1 日起施行的《药品注册管理办法》(试行)中规定:申请已有国家标准的注射剂和原国家药品监督管理局规定的其他已有国家标准的中药、天然药物制剂注册,应当进行临床试验,病例数不少于 100 对。2004 年 2 月,原国家药品监督管理局制定的《提高国家药品标准行动计划》提出,从 2004 年开始,用 3~5 年的时间,实施提高国家药品标准的行动计划,对《中成药部颁标准(1~20 册)》中的 74 个注射剂品种落实指纹图谱的标准提高工作。2007 年 12 月 6 日发布了《中药、天然药物注射剂基本技术要求》(国食药监注[2007]743 号),以促进中药、天然药物研制工作进一步规范、科学化和标准化,加强中药、天然药物注射剂的质量管理。

2005 年版《中国药典》一部附录增加了《中药注射剂安全性检查法应用指导原则》<sup>[9]</sup>。《中国药典》2010 年版编制大纲明确提出,进一步加强中药、生化药品注射剂等高风险品种的标准提高工作,建立符合中医药特点的质量标准体系,逐步由单一指标性成分定性定量向活性、有效成分及生物测定的综合检测过渡,向多成分及和指纹或特征图谱整体质量控制模式转化;结合现代科学研究,进一步推进有效成分和多组分的测定,把多组分的测定和中药指纹(特征)图谱分析技术结合起来,建立能反映整体性的符合中药特点的质量标准模式;增加“注射剂安全性检查指导原则”、“中药指纹(特征)图谱技术指导原则”。

国家食品药品监督管理局公布“十一五”国家科技支撑计划项目“中药标准规范技术体系研究”课题,其中子课题“中药上市后安全性监测与再评价标准规范的研究”,将制定包括中药注射剂多个品种在内的中药安全性监测工作指南及相关技术要求,以及上市后再评价的技术要求与规范,实现创新药新品种的上市和“落后”品种淘汰的良性循环。

## 3 中药注射剂质量控制现状分析

根据中药注射剂发展现状及国家政策导向,从质控环节入手保证中药注射剂质量的稳定性和一致性,是减少中药注射剂不良反应发生的根本手段。

目前,中药注射剂质量控制方法除常规的化学、药理分析方法外,化学指纹图谱是保证质量备受推崇的重要手段之一。中药化学指纹图谱方法在中药注射剂研究中得以广泛应用并取得了重大进展,不

仅已经对丹参、三七等 30 多种常用中药材及黄芪注射液、血塞通注射液等 70 多种中药注射液建立了指纹图谱检测标准,而且开发了多种计算机指纹图谱相似度评价软件,使指纹图谱评价由最初的峰面积比值计算发展成为计算机模拟识别,使评价更省时、更客观。2005 年浙江大学制药工程研究所等承担的国家“九五”重点科技攻关项目——“参麦注射液现代化和国际化示范研究”通过科技部验收。该项研究创建了基于药物信息学的中药注射剂质量控制技术和中药注射液分析数据可视化算法及其药材质量评价新技术,代表了我国中药注射液指纹图谱研究的较高水平。2007 年国家发改委批准神威医药科技股份有限公司“中药注射剂质量标准化高技术产业化示范工程”列入国家高技术产业发展项目计划及国家资金补助计划。该示范工程将充分利用网络控制技术,采取“分散控制,集中管理”的方式将现代中药质量控制、中药指纹图谱质量控制和近红外在线检测等技术有机结合,项目主要建设中药注射剂质量标准化检测中心、红外在线检测示范系统等,实现中药注射剂从原材料、中间体到成品的全生产过程的实时控制和反馈,与清华大学共同打造了“中药注射剂质量标准化”平台。

但是,中药化学指纹图谱也有其局限性。首先,用色谱分析方法获得指纹图谱常常将未达到基线分离的色谱峰作为特征组分峰,因此,无法检验这些峰的纯度,无法排除不同组分对同一峰的干扰,也不能确定某一组分对该峰贡献。当色谱峰的纯度受到质疑时,这些特征组分峰与化学成分的对对应关系也是不确定的;不同的指纹图谱可以表示样品之间的差别,但相同的指纹图谱并不一定代表彼此具有相同的化学组分,样品的指纹图谱与标准指纹图谱相符并不一定表示样品与标准相符。其次,某些物质难以用常规的色谱或光谱技术加以检识,即使能够检识,样品成分量的变化与生物活性(尤其是不良生物活性)之间不一定有直接的量/谱效/毒关系,难以评价中药注射剂疗效或毒性的大小。化学指纹图谱还存在被勾兑的危险,勾兑可使化学成分信息重现,但可能会给有效性和安全性造成更大的潜在风险,而且化学指纹图谱对生物源的杂质或生物污染如致热原、微生物等检测几乎无能为力,但是这类杂质往往可能引发严重不良反应。因此,经过指纹图谱比对后得出的样品质量相符的结论也有可能是不可靠的。此外,现行的中药注射剂的质量技术要求中关于指纹图谱在申报时更多的是作为一种附件材

料对待,未正式收入其质量标准之中;不同厂家同一产品的指纹图谱往往是不一致的,即使同一厂家的产品指纹图谱的重现性、专属性及与药效的关系等方面存在的问题也未完全解决。

国家食品药品监督管理局 2006 年发布的《加强中药注射剂注册管理有关事宜的通知(征求意见稿)》明确提出“严格审评审批中药注射剂新药,要求加强对已上市的中药注射剂的再评价,加强对中药注射剂等高风险品种生产企业日常监管和动态监管”,并强调指出需要“研究建立生物活性检测方法,以弥补目前检验指标仅仅能控制已知成分的不足,从生物活性角度体现该产品的质量”。《药品注册的国际技术要求(质量部分)》中提出:对于化学合成的原料药及其制剂,规范是用于确定原料药和制剂的质量而不是确定全部性质,应着重考虑能确保药物安全、有效的性质;对于生物或生物技术产品,具有高级结构的系统,获得大量理化资料往往仍不能确定其结构的全部性质,应用可信限范围比较宽的生物学方法并结合具体的定量测定方法也许是可接受的<sup>[10]</sup>。因此,从生物活性角度实现中药注射剂质量控制势在必行。

家兔热原试验等常规药理、毒理试验是目前评价药物安全性较为有效的生物学方法,但采用常规动物实验周期长、费用高、干扰因素较多,同时往往缺少灵敏、有针对性的检测指标和方法,难以早期快速、有效地控制样品的安全性与有效性。本课题组提出从生物活性检测角度建立中药注射剂质量波动和安全性的评价方法,重在寻找并建立灵敏、专属性强、既可定性又可定量的生物活性检测技术。生物活性检测常规方法主要包括:仿抗生素法检定、凝集素活性测定、抗病毒效价测定、脱氢酶活性测定等。这些方法的专属性较强,而灵敏性、通用性以及信息表达的完整性欠佳,有待进一步完善。

生物热动力学方法是生物物理化学研究较先进而常用的技术手段,目前在药物稳定性和新药筛选方面有较广泛的应用。该方法不仅基本满足“相关性、可定量、特异性、灵敏性、重复性、快速性、通用性、经济性、安全性、自动性”十大原则,而且还具有“实时在线”和“指纹性”等特点。近年来本课题组将其应用于中医药理论研究,已初步构建了主要基于生物热化学和热动力学表达的中药四性、品质评价、药效物质筛选和复方配伍关系的研究方法体系,相关研究方法和技术已在实验室许多工作中得到应用,并在采用模式生物评价生物活性方面积累了一

定的应用经验<sup>[11-15]</sup>。

#### 4 基于常规检查-化学分析-生物评价序贯检测的质量控制方法与模式研究实例

在国家“十一五”支撑计划、国家自然科学基金及国家中医药管理局相关基金的资助下,本课题组以茵栀黄注射液及清开灵注射液为模型药物,开展了基于生物热动力学表达的中药注射剂生物活性检定及不良反应早期预警的研究<sup>[16]</sup>,从保证注射剂质量的稳定性与一致性的角度切入,提出将生物热动力学方法等生物评测方法引入中药注射剂质量评价体系,以中药注射剂作用于模式生物体的热活性指纹谱图对产品生物活性及其质量一致性进行评价,并辅以常规药理试验验证,建立基于常规检查-化学分析-生物评价序贯检测的质量控制方法与模式。即通过采集多厂家/多批次的上市合格样品或报道有不良反应的批次样品,制备不同加工/贮藏条件下的特殊样品,序贯应用常规理化检查、药理安全性检查、化学特征图谱检查及生物特征图谱检查,定性定量地刻画中药注射液合格样品/特殊样品的质量信息,建立合格样品质量标准信息数据库,并采用模式识别技术,比对特殊样品质量信息,关联不良反应/安全性信息,筛选标准质量变化的敏感信息,设定其阈值范围,建立判别方程。从而在对样品质量检验过程中采用模式识别、参数放行技术,实现对中药注射剂质量变化的早期快速筛查,预警其不良反应。

以下为茵栀黄类注射液的生物评价方法研究中,采用微量量热法,以大肠杆菌和金黄色葡萄球菌为模式生物,测定各批样品的生物热动力学特征图谱,提取热动力学参数,对各样品进行模式识别,建立判别方程(第一指数生长期达峰时间  $T^1m$  及保留时间  $T_1$ ,第二生长期达峰时间  $T^2m$ 、保留时间  $T_2$  及生长速率常数  $K_2$ ,总发热量  $Q_T$ ,半最大发热功率发热量  $Q_H$ )。

以大肠杆菌为模式生物,建立判别方程,能够实现茵栀黄注射液合格样品与变质样品的显著区分:

$$\text{合格: } 0.07 T^2m + 0.07 T_1 - 0.04 T^1m - 2.056.54 \quad (-1)$$

$$\text{不合格: } 0.03 T^2m + 0.03 T_1 - 0.01 T^1m - 420.19 \quad (-2)$$

以大肠杆菌为模式生物,建立判别方程,能够实现茵栀黄注射液两类样品的显著区分:

$$\text{合格: } 1.174 - 0.4166 T^1m + 0.08021 T^2m + 0.21489 T_1 + 0.00284 T_2 \quad (-1)$$

$$\text{不合格: } 3.738 - 1.27358 T^1m + 0.18715 T^2$$

$$m + 0.49228 T_1 + 0.02537 T_2 \quad (-2)$$

以金黄色葡萄球菌为模式生物,建立的判别方程,能够实现茵栀黄注射液两类样品的有效判断;设定合格与变质两类样本各参数的阈值,结果发现,两者范围无重叠,差别效率较高:

$$\text{合格: } 0.01 Q_T + 2.140594.24 K_2 - 180.71 \quad (-1)$$

$$\text{不合格: } 0.02 Q_T + 6.148131.71 K_2 - 0.01 Q_H + 1.277.25 \quad (-2)$$

将该技术用于鉴别和评价不同厂家、同一厂家不同批号、同一批号不同灭菌条件的茵栀黄注射液,结果显示,不同检查方法对 34 批特殊样品的检识能力为生物特征图谱检查(25 批) > 常规理化检查(21 批) > 化学特征图谱检查(18 批) > 常规安全性检查(8 批);化学-生物特征图谱共检出 27 批不合格样品,常规理化-安全性检查检出 22 批不合格样品;常规理化-生物特征图谱则能检出全部不合格样品;序贯应用以上检查手段,能够实现对样品质量一致性和稳定性的有效控制,灵敏检查质量差异,早期快速预警中药注射剂不良反应。

#### 5 结语

中药现代化是我国中医药事业发展的必然趋势,中药注射剂是中药现代化进程中的主力军,在我国医药行业发展规划中占有重要地位,得到了众多国家重大基本项目的支持。针对我国中药注射剂不良反应频发,而缺乏有效的质量保证体系的现状,提出从生物活性角度出发,建立灵敏、快速、专属性强的中药注射剂质量波动和安全性评价方法,即基于常规检查-化学分析-生物评价序贯检测的质量控制方法与模式,为更全面保证中药注射剂质量一致性和稳定性,最大限度减少不良反应发生提供新的“安全阀门”,具有重要的现实意义。

#### 参考文献:

- [1] 周超凡. 中药注射剂不良反应的警示 [J]. 中国药物警戒, 2005, 2(2): 65-71.
- [2] 王越, 崔佳, 徐厚明, 等. 我国中药注射剂不良反应 10 年文献计量学评析 [J]. 药物流行病学杂志, 2007, 16(3): 129-132.
- [3] 张惠霞, 陈建玉, 宋成. 3414 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 中国药物警戒, 2006, 3(4): 232-235.
- [4] 刘静, 黄祥, 王玉荣. 542 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2005, 5(5): 307-309.
- [5] 李霞. 从临床不良反应看某些中药注射液的质量标准 [J]. 中国药品标准, 2001, 2(2): 34.
- [6] 张冰, 徐刚. 中药不良反应概论 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005.
- [7] 张玉萌, 周践, 吴晓玉, 等. 193 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 中国新医药, 2004, 3(7): 66.
- [8] 国家药品监督管理局. 中国国家中成药标准汇编 [C]. 北京, 2002.

(下转第 373 页)

表 1 化合物 1 及 2 的 <sup>13</sup>C-NMR 数据 (CDCl<sub>3</sub>) ( )  
Table 1 <sup>13</sup>C-NMR Data of compounds 1, 2,  
and 3 (CDCl<sub>3</sub>) ( )

碳位	1	2	3	碳位	4	5	6
1	75.1	77.6	74.7	14	146.7	146.2	146.3
2	21.7	22.9	21.6	15	112.3	110.4	112.9
3	36.9	37.1	36.7	16	31.7	30.7	31.8
4	33.7	33.8	33.8	17	29.5	23.1	24.0
5	49.1	43.2	47.2	18	32.9	32.8	32.6
6	69.5	70.8	69.2	19	22.9	22.9	22.9
7	46.3	73.6	78.5	20	17.4	19.8	17.2
8	75.7	81.5	77.4	OAc	169.8	170.7	170.3
9	58.3	82.3	57.3		169.5	167.9	169.8
10	40.5	43.6	40.6				169.4
11	206.2	204.9	205.1		21.7	21.7	20.9
12	49.1	48.6	49.0		21.3	21.6	21.3
13	74.6	75.5	74.6				21.3

化合物 1: 无色针晶 (石油醚-醋酸乙酯), mp 265 ~ 267 °C。EFMS  $m/z$ : 452。分子式为 C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>。<sup>1</sup>H-NMR 和 <sup>13</sup>C-NMR 数据与 6-乙酰氧基佛司可林的文献报道<sup>[10]</sup>一致,故鉴定化合物 1 为 6-乙酰氧基佛司可林。

化合物 2: 无色针晶 (甲醇), mp 204 ~ 206 °C。EFMS  $m/z$ : 410。分子式为 C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>。其 <sup>1</sup>H-NMR 数据与异佛司可林的文献报道<sup>[11]</sup>一致;且与异佛司可林对照品共硅胶薄层色谱展开比较,两者 R<sub>f</sub> 值及显色行为完全一致,故确定化合物 2 为异佛司可林。

#### 4 讨论

毛喉鞘蕊花是印度和我国云南民间治疗哮喘等疾病的草药,使用历史悠久,二萜是其中的特征性成

分。通过反复硅胶柱色谱,结合制备薄层色谱和凝胶色谱,从通城移植的毛喉鞘蕊花乙醇提取物中分离得到 11 个单体化合物,并通过理化性质和波谱分析确定了化合物的结构。结果表明,这些化合物与文献报道野生毛喉鞘蕊花中化学成分基本一致,其中大多具有半日花烷型二萜的骨架,而化合物 1 的结构较特殊,为一黄酮类成分,且首次从鞘蕊花属植物中分离得到。

#### 参考文献:

- [1] Gabetta B, Zint G. Minor diterpenoids of *Coleus forskohlii* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(3): 859-862.
- [2] 王宗玉, 吴大刚. 我国毛喉鞘蕊花的发掘与研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 1995, 7(2): 73-75.
- [3] Yang Q R, Wu H Z, Wang X M, et al. Three new diterpenoids from *Coleus forskohlii* Briq [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(4): 355-360.
- [4] 李水清, 杨巧容, 王晓明, 等. 通城移植毛喉鞘蕊花的化学成分研究 [J]. 中草药, 2006, 37(6): 824-826.
- [5] 柳江华, 杨松松, 付玉琴, 等. 刺果甘草黄酮类成分的研究 [J]. 中草药, 1992, 23(7): 349.
- [6] 许玲玲, 吕洁, 李伟佳, 等. 毛喉鞘蕊花的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(22): 1753-1755.
- [7] 肖义平, 陈晶晶, 张云海, 等. 海草内生真菌 *Fusarium* sp. F-1 化学成分研究 [J]. 中国海洋药物杂志, 2004, 23(5): 11-13.
- [8] Shen Y H, Yao C S, Xu Y L. New diterpenoids from *Coleus forskohlii* [J]. *Chin Chem Lett*, 2002, 13(8): 740-743.
- [9] Shen Y H, Xu Y L. Two new diterpenoids from *Coleus forskohlii* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2005, 7(6): 811-815.
- [10] 许玲玲, 孔令义. 毛喉鞘蕊花中半日花烷型二萜成分的研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(6): 344-347.
- [11] 张新华, 张伟, 金歧瑞, 等. 佛司可林类成分的光谱特征 (一) [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(2): 163-165.

(上接第 340 页)

- [9] 中国药典 [S]. Vol . 2005.
- [10] The ICH Steering Committess. *International Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals, quality part* [药品注册的国际技术要求(质量部分)] [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [11] 代春美, 肖小河, 金城. 微量热分析在中医药研究中的应用 [J]. 中草药, 2005, 36(10): 1575-1577.
- [12] 肖小河, 金城, 赵中振, 等. 中药质量控制和评价模式的创新与发展 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(13): 1377-1381.
- [13] 代春美, 肖小河, 刘义, 等. 微量热法对不同生长年份黄

- 连品质的评价 [J]. 中草药, 2006, 37(2): 205-209.
- [14] 周韶华, 潘五九, 肖小河. 中药四性的生物热动力学研究——黄连不同炮制品药性的微量热学比较 [J]. 中草药, 2004, 35(11): 1230-1231.
- [15] 余惠旻, 肖小河, 刘塔斯, 等. 中药四性的生物热动力学研究( ) 参叶和参花药性的微量热学比较 [J]. 中草药, 2001, 32(10): 910-913.
- [16] 任永申. 基于化学-生物特征图谱分析的中药注射剂不良反应早期预警方法的初步研究 [D]. 成都中医药大学 2006 级硕士学位论文, 2008.